

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.13.012
文章编号: 1005-8982 (2023) 13-0072-06

综述

应激诱导炎症反应与下尿路症状的研究进展*

潘诗琪, 李怡素, 李楠楠, 刘纪实

(中南大学湘雅三医院 肾内与风湿免疫科, 湖南 长沙 410083)

摘要: 下尿路症状(LUTS)是一组包括储存、排尿及排尿后不适的非特异性泌尿系统症状, 发病率较高, 且病因和发病机制较复杂。应激作为导致LUTS的独立危险因素, 通过诱导全身炎症反应在局部膀胱和排尿中枢中发挥作用, 参与LUTS的发生发展。该文围绕应激诱导炎症反应与LUTS的发病机制展开综述。

关键词: 下尿路症状; 应激; 炎症反应

中图分类号: R691

文献标识码: A

Research progress on stress-induced inflammatory response and lower urinary tract symptoms*

Pan Shi-qi, Li Yi-su, Li Nan-nan, Liu Ji-shi

(Department of Nephrology and Rheumatology, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410083, China)

Abstract: Lower urinary tract symptoms are a group of nonspecific urological symptoms including storage, voiding and post-void discomfort, with a high prevalence and a complex etiology and pathogenesis. Stress, as an independent risk factor for lower urinary tract symptoms, is involved in the development of lower urinary tract symptoms by inducing a systemic inflammatory response acting in the local bladder and voiding centers. The article reviews the pathogenesis of stress-induced inflammatory response and lower urinary tract symptoms.

Keywords: lower urinary tract symptoms; stress; inflammatory response

下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)是一组包括储存、排尿及排尿后不适的非特异性泌尿系统症状,通常指个人感知到的下尿路不适感。储尿期症状通常包括尿频、尿急、夜尿、尿失禁;排尿症状包括慢流、断流、犹豫和紧张;排尿后症状包括不完全排空、滴沥等;除此之外还包括性交、盆腔、生殖器及下尿路疼痛等相关症状^[1]。作为一种常见病,LUTS的患病率在世界各国均居高不下,中国成年女性LUTS的患病率约55.5%^[2],而男性LUTS

患病率高达到60.3%^[3]。随着人口老龄化发展,LUTS患病率将进一步上升,导致医疗保健支出增多、个体身心健康损害等诸多问题。LUTS的病因和发病机制较为复杂,除感染因素外,很多非感染因素如高龄、前列腺增生肥大、肥胖、阴道分娩、代谢综合征、激素失调、酗酒、吸烟等均可能导致LUTS^[4]。目前,越来越多的研究发现,炎症反应作为一种中间生物学危险因素,与LUTS的发生发展密切相关^[5]。导致炎症反应的因素除特异性感染/损伤外,非感

收稿日期: 2023-02-25

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82070738, 82270750); 湖南省自然科学基金(No: 2021JJ31015); 湖南省卫生健康委基金(No: 202103050563, 202104022248); 2021年度湖南省临床医疗技术创新引导项目(No: 2021SK53708); 中南大学大型仪器设备共享基金项目(No: CSUZC202250)

[通信作者] 刘纪实, E-mail: 26545559@qq.com; Tel: 13317311123

染性因素如代谢综合征、慢性肾功能不全、应激压力也可诱导机体炎症状态^[6]。既往的流行病学和荟萃分析表明应激压力与LUTS之间可能存在关联^[7],发病机制也归因于应激相关的全身炎症反应。应激相关的全身炎症状态在LUTS发生发展中的重要作用已受到关注^[8],但具体机制尚不清楚。现就应激诱导的炎症反应与LUTS的相关性及潜在机制进行综述。

1 应激反应的定义

应激反应这一概念由塞尔耶在1937年第一次提出,其特征是身体对任何有害物质或刺激产生的非特异性反应。经典的应激系统一般是指下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)和交感神经-肾上腺髓质轴(sympathetic-adrenomedullary system, SNS)。应激系统包括应激刺激、压力源、应激反应、压力效应4个方面。应激反应旨在恢复机体稳态的代偿过程,在个体认知、情绪、行为及生理反应方面均具有个体差异性^[9]。短期的压力可能会使个体产生应激反应,旨在动员机体产生适应性改变;而长期的压力如社会地位低、孤独感高、工作压力大等慢性应激会损害个体健康,在慢性疾病的发生发展过程中起着不能忽视的作用^[10]。近年越来越多的证据提示,应激压力诱导的全身炎症反应与排尿神经中枢和膀胱局部的作用有着密切关系,在LUTS的发生发展中起着促进作用^[11]。

2 应激压力与LUTS的流行病学

应激压力与LUTS发病风险显著相关,是导致LUTS的独立危险因素^[7]。①基础实验证据:不同应激源如避水应激、母婴分离应激、重复变量应激,以及慢性社会压力应激刺激下的啮齿动物可表现出不同程度的排尿功能障碍,如排尿频率增加、排尿量增加、尿潴留、盆腔敏感性增加等^[12-13]。此外,幼年期动物的应激反应可能会永久地影响疼痛感知,与成年期的间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征形成有关^[14]。②临床证据:有多中心大规模人群研究发现,LUTS的严重程度与焦虑、抑郁评分量表得分显著相关,这种相关性在女性人群中更明显^[15]。另一横向研究显示,与对照组相比,中至重

度的焦虑人群中膀胱过度活动症患者更多,且生活质量更差^[16]。在一项为期10年的女性纵向研究中发现,焦虑或抑郁的妇女中,患尿失禁的可能性增加50%,且患病率与焦虑或抑郁的严重程度呈正相关,充分说明了心理压力为LUTS的独立危险因素,对LUTS起促进作用^[17]。

3 应激压力参与LUTS发生的可能机制

为更好地探讨应激压力促进LUTS发生发展的可能机制,大多数研究将应激压力作为单一变量复制动物模型,以便从机制上深入了解LUTS发生发展过程中涉及的复杂生理过程。模型中通常涉及身体和心理创伤,如足部打击、母子分离^[12]、慢性社会失败^[13]等急慢性应激环境,以观察应激压力对排尿的影响。虽然个体对环境应激的反应性各有差异,但多种应激源下仍可表现出相似的行为表现如排尿频率、排尿量及盆腔敏感性增加等下尿路功能障碍。同时,不同应激模型下的生理反应也存在一致性,如免疫激活/炎症的反馈调节受损、神经内分泌轴的激活等,大量研究证实应激压力诱导的HPA轴和SNS的过度激活(和/或延迟恢复)可直接和/或通过诱导炎症因子产生而增加LUTS风险^[12]。

3.1 应激压力诱导机体炎症反应

应激压力可能通过诱发机体免疫失调和炎症反应参与LUTS的发生发展过程。HPA轴与SNS轴的激活常常与情绪、认知障碍以及应激刺激等有关,是机体内应激敏感的神经内分泌系统。通常情况下应激刺激激活HPA轴,下丘脑可通过介导胰岛素和糖皮质激素释放来抑制免疫反应,减少促炎细胞因子如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,增加抗炎细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- β (TNF- β)的表达^[18-19]。但是,糖皮质激素还可通过增强炎症体的功能,使促炎细胞因子裂解为成熟的细胞因子包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)来发挥促炎作用以应对危险信号^[20]。除HPA轴激活外,交感神经系统通过释放神经递质如去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)和神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)也可以影响免疫系统和炎症状态。NE通过 α 受体依赖性途径增加有丝分裂原

激活的蛋白激酶(MAPKs)的磷酸化而激活炎症因子的分泌。NPY通过Y1受体活化巨噬细胞中产生TGF- β 和TNF- α 的过程^[21]。压力的强度和类型直接影响了促炎和抗炎系统在体内的平衡。①急性应激压力在促炎-抗炎平衡中的作用:机体在急性应激刺激后,HPA轴、SNS轴立即被激活,一方面引起机体炎症因子如IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α 等升高;同时另一方面糖皮质激素等神经内分泌因子诱导作用下巨噬细胞、单核细胞、T细胞凋亡、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)途径发挥抗炎作用使机体恢复稳态,炎症因子仅短暂升高。在急性应激刺激下,HPA轴与SNS轴被激活,循环内的糖皮质激素、儿茶酚胺迅速增多,循环水平中炎症因子IL-6、IL-1 β 显著增加,C-反应蛋白、TNF- α 也随之升高^[22],其中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 呈压力相关的延迟性增加趋势^[23]。同时进一步研究显示,年龄和性别并非急性应激诱导炎症激活的显著调节因素^[24]。急性应激条件下,交感神经、HPA轴还可通过去甲肾上腺素激活NF- κ B从而上调炎症因子的表达^[25]。此外,一项在转录蛋白水平上研究压力动力学与促炎症与抗炎症相互关系的研究中观察到,应激组除了通过增加NF- κ B活性诱导随后上调促炎症细胞因子的信使核糖核酸(mRNA)表达外,NF- κ B还通过诱导核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)和NF- κ B亚单位的表达启动自我调节机制,以限制其自身的激活并有助于恢复机体稳态^[26]。②慢性应激压力产生糖皮质激素抵抗诱发机体炎症反应:与急性应激反应不同的是,机体在慢性应激如工作压力、职业倦怠、社会经济地位、儿童逆境等事件持续刺激下,糖皮质激素可能会出现抵抗,抗炎作用减弱。糖皮质激素抵抗时,其对靶组织的作用无效,HPA轴会过度活跃,炎症细胞因子随之增多导致全身低水平炎症。这可能与慢性应激时,神经内分泌免疫紊乱,皮质醇失去昼夜节律而产生糖皮质激素抵抗有关^[27]。在照顾慢性病患者的护理人员横断面研究中发现,血浆中的IL-6水平升高更普遍,且IL-6浓度与护理时长呈正相关^[28]。将失业的中年人群与就业者进行对比,虽然IL-6和C-反应蛋白的平均浓度没有差异,但失业者中IL-6和C-反应蛋白水平高的人的占比更高^[29]。自我感觉评估的社会隔离或孤独感

也被发现与血浆中的炎症标志物(IL-6、C-反应蛋白)密切相关^[30]。总之,无论在急性还是慢性应激压力状态下,神经内分泌轴(HPA、SNS轴)都可被激活,通过产生糖皮质激素、儿茶酚胺以及响应各种应激源的细胞因子,并在压力相关的促炎症调节中发挥重要作用,增加炎症相关疾病发生率。

3.2 应激引起的炎症反应是引起LUTS的重要原因

尽管大多数人对急、慢性应激的压力反应存在差异性,但急、慢性应激都在炎症级联调节相关的机制中发挥重要作用,并最终影响人类的健康和寿命。与机体的特异性感染不同,应激压力引起的炎症反应具有系统性、低浓度、长期性的特点,是一种不限于某个损伤/感染部位的全身长期的炎症状态^[31]。目前机体炎症状态已经被证明与癌症、心血管疾病、阿尔茨海默病等多种疾病有密切联系,在预测其相关疾病发病率及病死率方面有着重要作用^[32]。已有临床观察研究证实,机体的慢性低水平炎症与LUTS的发生有关^[33]。较高水平的C-反应蛋白与LUTS具有相关性^[34],C-反应蛋白水平升高是焦虑/抑郁导致储尿期症状的独立危险因素之一^[35]。此外,男性人群中LUTS的发生发展与系统性炎症诱导的前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)、前列腺炎密切相关。在调整了年龄逻辑回归模型后发现,炎症因子TNF- α 与BPH/LUTS呈正相关,且高水平的TNF- α 有较高的BPH诊断率,TNF- α 可作为预测BPH/LUTS临床进展的强危险因素^[36]。上述研究结果提示,机体应激状态下诱导的全身炎症反应在LUTS的发生发展过程中起重要作用,且这种压力相关的炎症状态是LUTS发生的独立危险因素。

3.2.1 应激相关的炎症反应对局部膀胱的作用

应激诱导LUTS发生的机制较复杂,其中应激相关的炎症状态对局部膀胱的作用是探究其发病机制的重点。炎症标记物IL-6在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征患者和膀胱过度活动症患者的尿液和膀胱组织中均有升高,进一步探究发现,间质性膀胱炎患者中,膀胱除了肥大细胞浸润增加外,肥大细胞还被激活活化。应激条件下,HPA轴被激活,肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-release factor, CRF)及其结构相关肽尿皮质素水平增加,作用于肥大细胞上的CRF受体,诱导肥大细胞活化

选择性释放如 IL-1、IL-6 等炎症介质^[37]。除了 CRF 外, 应激情况下, 神经生长因子、组胺、髓过氧化物酶等细胞因子均可能通过诱导肥大细胞激活, 引起泌尿生殖器官内神经源性炎症和超敏反应, 增加了膀胱的敏感性和排尿频率^[12]。上述研究表明, 应激压力可通过激活肥大细胞, 释放炎性介质, 增加局部膀胱的敏感性, 参与 LUTS 的发生发展。

3.2.2 应激相关的炎症反应对排尿中枢的影响 应激引起的炎症反应不仅对外周局部膀胱发挥作用, 也对排尿中枢发挥作用。促炎细胞因子可能通过 CRF 及其受体影响排尿通路的调节^[11]。目前炎症反应对排尿中枢的作用主要包括: ①吡啶胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)在控制排尿中起重要作用。神经递质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体亚型被证实可能通过作用于大脑、脊髓或直接控制膀胱功能方面具有兴奋性生理作用^[11]。慢性炎症可激活 IDO, 而 IDO 可以通过分解色氨酸来调节 5-HT 的表达, 进一步影响膀胱功能。此外, IDO 下游产物是 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的激动剂, 而 NMDA 受体在从脑桥排尿中枢到参与控制膀胱的脊髓节段回路的下行通路中发挥着重要的兴奋传递作用。在一项观察猫膀胱过度活动和阴部神经调节中的作用研究中发现, NMDA 受体的补体激活有助于醋酸刺激诱导的膀胱过度活动, NMDA 受体拮抗剂对阴部神经抑制膀胱过度活动有显著作用^[38], 更加证实 NMDA 受体在 LUTS 的兴奋传递中起着重要作用。②HPA 轴上调参与 LUTS 发生。几乎所有的应激源, 包括感染、物理创伤, 甚至心理创伤, 都与免疫激活和促炎细胞因子如 TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 的释放有关^[39]。糖皮质激素作为体内的抗炎激素可通过对巨噬细胞、单核细胞、T 细胞凋亡以及 NF- κ B 信号通路的抑制在应激源暴露期间减轻促炎细胞因子的产生和活性^[40]。但应激情况下 HPA 轴、交感神经上调, 糖皮质激素介导的应激高反应性调节不足, 机体出现糖皮质激素抵抗, 导致免疫激活、炎症反应调节受损, 炎症因子增多且 HPA 轴上调通过 CRF 高分泌进而影响排尿途径。③迷走神经下调影响排尿通路的调节。感染引起全身炎症反应的动物模型中发现, 胆碱能神经激活可减轻炎症因子产

生^[41]。迷走神经激活后释放乙酰胆碱通过烟碱受体 $\alpha 7$ 亚基抑制促炎细胞因子释放, 从而抑制炎症反应。此外, 腹腔或静脉注射胆碱酶抑制剂可降低血液中炎症因子水平^[42]。应激条件下, 迷走神经活动降低, 细胞因子和肌醇对应激的反应增加、释放增多, 促炎细胞因子通过 CRF 及其受体影响排尿途径的调节^[43]。

4 结论

应激压力诱导的全身炎症反应在 LUTS 的发生和发展中起着重要作用。大量研究已证实, 急性和慢性应激下炎症激活, 产生的炎症因子如 C-反应蛋白、IL-6、TNF- α 等在局部膀胱、中枢传导方面作用而引起 LUTS, 成为 LUTS 的独立危险因素。这些炎症因子如何精确地调控机体排尿过程较复杂, 还有待长观察期的大型随机对照研究, 以解释应激诱导炎症反应导致 LUTS 的具体机制。相信通过对应激压力诱导的炎症反应等级联表现的进一步研究, 会对 LUTS 及其相关疾病的诊疗策略产生新的认识。

参 考 文 献 :

- [1] ABRAMS P, BLAIVAS J G, STANTON S L, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society-urology[J]. Eur Urol, 1977, 3(3):168-170.
- [2] 张蕾. 中国成年女性下尿路症状流行病学调查及随访研究——多中心横断面及前瞻性队列研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [3] CHAPPLE C, CASTRO-DIAZ D, CHUANG Y C, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in China and the republic of Korea: results from a cross-sectional, population-based study[J]. Adv Ther, 2017, 34(8): 1953-1965.
- [4] CALOGERO A E, BURGIO G, CONDORELLI R A, et al. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction[J]. Aging Male, 2019, 22(1): 12-19.
- [5] LAI J Y, GE M Q, SHEN S K, et al. Activation of NFKB-JMJD3 signaling promotes bladder fibrosis via boosting bladder smooth muscle cell proliferation and collagen accumulation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(9): 2403-2410.
- [6] KIM I B, LEE J H, PARK S C. The relationship between stress, inflammation, and depression[J]. Biomedicine, 2022, 10(8): 1929.
- [7] CORTES E, SAHAI A, PONTARI M, et al. The psychology of LUTS: ICI-RS 2011[J]. Neurourol Urodyn, 2012, 31(3): 340-343.

- [8] ZHANG Q, PANG S Y, ZHANG Y L, et al. Association between inflammation and lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia[J]. *Urol J*, 2020, 17(5): 505-511.
- [9] LU S Y, WEI F, LI G L. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system[J]. *Cell Stress*, 2021, 5(6): 76-85.
- [10] PETERLIK D, FLOR P J, USCHOLD-SCHMIDT N. The emerging role of metabotropic glutamate receptors in the pathophysiology of chronic stress-related disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(5): 514-539.
- [11] CHESS-WILLIAMS R, MCDERMOTT C, SELLERS D J, et al. Chronic psychological stress and lower urinary tract symptoms[J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2021, 13(4): 414-424.
- [12] FUENTES I M, PIERCE A N, di SILVESTRO E R, et al. Differential influence of early life and adult stress on urogenital sensitivity and function in male mice[J]. *Front Syst Neurosci*, 2018, 11: 97.
- [13] MANN E A, ALAM Z, HUGFARD J R, et al. Chronic social defeat, but not restraint stress, alters bladder function in mice[J]. *Physiol Behav*, 2015, 150: 83-92.
- [14] PIERCE A N, DI SILVESTRO E R, ELLER O C, et al. Urinary bladder hypersensitivity and dysfunction in female mice following early life and adult stress[J]. *Brain Res*, 2016, 1639: 58-73.
- [15] COYNE K S, WEIN A J, TUBARO A, et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS [J]. *BJU Int*, 2009, 103 Suppl 3: 4-11.
- [16] LAI H H, RAWAL A, SHEN B X, et al. The relationship between anxiety and overactive bladder or urinary incontinence symptoms in the clinical population[J]. *Urology*, 2016, 98: 50-57.
- [17] FELDE G, EBBESEN M H, HUNSKAAR S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT) [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(2): 322-328.
- [18] HILL A R, SPENCER-SEGAL J L. Glucocorticoids and the brain after critical illness[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(3): bqaa242.
- [19] LIBERMAN A C, TRIAS E, da SILVA CHAGAS L, et al. Neuroimmune and inflammatory signals in complex disorders of the central nervous system[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25(5/6): 246-270.
- [20] GÜLKE E, GELDERBLUM M, MAGNUS T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418774254.
- [21] BRINKMAN D J, TEN HOVE A S, VERVOORDELDONK M J, et al. Neuroimmune interactions in the gut and their significance for intestinal immunity[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 670.
- [22] RHIE S J, JUNG E Y, SHIM I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders[J]. *J Exerc Rehabil*, 2020, 16(1): 2-9.
- [23] MARSLAND A L, WALSH C, LOCKWOOD K, et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 208-219.
- [24] ROHLEDER N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress[J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(3): 181-189.
- [25] BIERHAUS A, WOLF J, ANDRASSY M, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(4): 1920-1925.
- [26] KUEBLER U, ZUCCARELLA-HACKL C, ARPAGAUS A, et al. Stress-induced modulation of NF- κ B activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46: 87-95.
- [27] SILVERMAN M N, STERNBERG E M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1261: 55-63.
- [28] KIECOLT-GLASER J K, PREACHER K J, MACCALLUM R C, et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(15): 9090-9095.
- [29] HINTIKKA J, LEHTO S M, NISKANEN L, et al. Unemployment and ill health: a connection through inflammation?[J]. *BMC Public Health*, 2009, 9: 410.
- [30] HÄFNER S, EMENY R T, LACRUZ M E, et al. Association between social isolation and inflammatory markers in depressed and non-depressed individuals: results from the MONICA/KORA study[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(8): 1701-1707.
- [31] BLACK P H. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16(6): 622-653.
- [32] COUZIN-FRANKEL J. Inflammation bares a dark side[J]. *Science*, 2010, 330(6011): 1621.
- [33] HE Q, WANG Z, LIU G, et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(1): 7-13.
- [34] FREEDLAND S J, ARONSON W J. Invited commentary: lower urinary tract symptoms and inflammation--weighing the evidence[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(11): 1291-1293.
- [35] MARTIN S, VINCENT A, TAYLOR A W, et al. Lower urinary tract symptoms, depression, anxiety and systemic inflammatory factors in men: a population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0137903.
- [36] XIA B W, ZHAO S C, CHEN Z P, et al. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume[J]. *Prostate*, 2020, 80(6): 481-490.
- [37] THEOHARIDES T C, ALYSANDRATOS K D, ANGELIDOU

- A, et al. Mast cells and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(1): 21-33.
- [38] UY J, YU M, JIANG X W, et al. Glutamatergic mechanisms involved in bladder overactivity and pudendal neuromodulation in cats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 362(1): 53-58.
- [39] MAIER S F, WATKINS L R. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition[J]. *Psychol Rev*, 1998, 105(1): 83-107.
- [40] MCKAY L I, CIDLOWSKI J A. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways[J]. *Endocr Rev*, 1999, 20(4): 435-459.
- [41] KESSLER W, TRAEGER T, WESTERHOLT A, et al. The vagal nerve as a link between the nervous and immune system in the instance of polymicrobial sepsis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2006, 391(2): 83-87.
- [42] HOFER S, EISENBACH C, LUKIC I, et al. Pharmacologic inhibition of cholinesterase improves survival in experimental sepsis[J]. *Crit Care*, 2007, 11(Suppl 2): P25.
- [43] van GOOL J, van VUGT H, HELLE M, et al. The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in the rat[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1990, 57(2): 200-210.
(张西倩 编辑)
- 本文引用格式:** 潘诗琪, 李怡素, 李楠楠, 等. 应激诱导炎症反应与下尿路症状的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(13): 72-77.
- Cite this article as:** PAN S Q, LI Y S, LI N N, et al. Research progress on stress-induced inflammatory response and lower urinary tract symptoms[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(13): 72-77.